

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1931-1932 — N° 88

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉSERVE ALCALINE
et de ses Variations expérimentales

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Décembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri-A. TERRAY

né le 19 Septembre 1884, à Saint-Egrève (Isère)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1931

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉSERVE ALCALINE
ET DE SES VARIATIONS EXPÉRIMENTALES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1931-1932 — N° 88

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉSERVE ALCALINE
et de ses Variations expérimentales

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Décembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri-A. TERRAY

né le 19 Septembre 1884, à Saint-Egrève (Isère)



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

—
1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ,
ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...	GAYET.
Clinique et Prophylaxie de la tuberculose.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie biologique et médicale.....	CLUZET.
Chimie organique et Toxicologie.....	COURMONT.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie externe	POLICARD.
Pathologie interne	DOYON.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	X...
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER
	PIÉRY.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.. M. CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Applications du radium.....	NOGIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	CHALIER (Joseph).	MARTIN (Joseph)	CHAMBON.
ROCHAIX.	NOEL.	ROCHET (Ph.).	CIBERT.
RHENTER.	DUMAS.	WERTHEIMER.	EPARVIER.
MAZEL.	DUFOURT.	GATE.	GUILLEMINET.
SANTY.	DEVIC.	BERNHEIM.	MORENAS.
CHALIER (André)	GABRIELLE.	DECHAUME.	REBATTU
		POLLOSSON.	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PIÉRY, Président. — M. FLORENCE, Assesseur.
M. DUMAS et M. DEVIC, Agrégés.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE (*in memoriam*),

qui, en toutes circonstances, m'a
appris à triompher de l'adversité par
le travail.

A MA FEMME, A MA SŒUR,

qui se sont si noblement dévouées
dans les hôpitaux au cours de la
guerre et dont l'exemple m'a guidé
vers la voie médicale.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR PIÉRY,

*Professeur d'Hydrologie à la Faculté de Médecine.
Chevalier de la Légion d'honneur.*

En l'assurant de notre respectueuse
gratitude, pour le grand honneur
qu'il nous a fait de présider notre
thèse.

A M. LE PROFESSEUR FLORENCE,

*Professeur de Chimie médicale.
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A M. LE DOCTEUR MILHAUD,

Chef des Travaux pratiques d'Hydrologie.

En les remerciant de nous avoir
guidé dans nos travaux.

A MON COUSIN, M. LE PROFESSEUR PORTE,
Directeur de l'Ecole de Médecine de Grenoble.
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MON AMI, M. LE PROFESSEUR SIGAUD,
Chevalier de la Légion d'honneur.

qui ont bien voulu guider nos premiers pas dans les études médicales avec une affection dont nous leur restons profondément reconnaissant.

A TOUS NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON.

LA RÉSERVE ALCALINE ET SES VARIATIONS EXPÉRIMENTALES

sous l'influence des injections intra-tissulaires
d'eaux minérales

« La méthode a pour objet de diriger l'idée
« qui s'élance en avant dans l'interprétation
« des phénomènes naturels et dans la recher-
« che de la vérité. »

(Claude BERNARD.)

« Admettre une hypothèse avec circonspec-
« tion procure des avantages particulière-
« ment évidents dans les sciences qui ont
« pour but l'art de guérir. »

(James PARKINSON, 1817.)

(Préface de l'*Essay on the shaking Palsy.*)

PROLÉGOMÈNES.

Ainsi que l'a si magistralement souligné M. le Professeur FLORENCE, dans sa belle leçon inaugurale du 10 mars dernier, la clinique complète chaque jour ses méthodes d'investigation par des procédés de laboratoire qui lui donnent cette précision et cette certitude que les sens même les plus exercés ne peuvent qu'imparfaitement fournir au clinicien le mieux doué et le plus averti.

Ces méthodes de laboratoire, à leur tour, en arrivent à modifier l'aspect sous lequel avaient été envisagés jusque-là les phénomènes cliniques et c'est ainsi que, dans le diabète, la glycosurie, qui était autrefois le phénomène considéré comme prépondérant, apparaît plutôt comme

un épiphénomène d'un état dans lequel la diminution de la réserve alcaline passe au premier rang.

Il n'est pas exagéré de dire que lorsque les mots de « réserve alcaline » sont prononcés, ils évoquent maintenant chez presque tous, surtout dans les milieux médicaux, l'idée de diabète et de coma diabétique. Il y a une sorte d'association presque inséparable entre ces deux notions : réserve alcaline, d'une part, et diabète, de l'autre.

Ceci est, à vrai dire, assez naturel car c'est bien de l'étude du diabète et des comas diabétiques qu'est née la féconde notion de l'importance de la réserve alcaline en pathologie. Cette notion n'a pas tardé à déborder le cadre étroit qui l'avait vu naître à l'origine pour s'imposer comme un élément prépondérant du bon fonctionnement des organismes vivants, comme l'élément régulateur de cet équilibre acide-base, de cette constance du pH humoral, sans lesquels la vie n'est pas possible.

Mais il est un grand principe qu'on ne saurait trop rappeler, c'est que la réserve alcaline est essentiellement liée au fonctionnement du mécanisme d'élimination des produits de désintégration des corps ternaires et que ces produits de désintégration sont tous acides jusques et y compris le dernier terme d'entre eux : l'acide carbonique.

La réserve alcaline est donc essentiellement liée *dans l'état physiologique normal* à la fonction respiratoire dont l'élimination de l'acide carbonique est un chapitre essentiel.

Elle sera liée à tous les états pathologiques dans lesquels le métabolisme des corps ternaires est en jeu et au premier chef elle interviendra dans le diabète qui est, à

proprement parler, la perte de la tolérance aux hydrates de carbone.

Ces principes généraux étant posés, nous pouvons, dès maintenant, fixer le plan de ce travail qui comprendra deux grandes parties.

I. — L'une toute théorique : des hypothèses émises au sujet de l'origine et de la constitution de la réserve alcaline. Nous apporterons dans ce domaine une hypothèse que nous n'avons vu à ce jour émettre par aucun auteur.

II. — L'autre née de l'étude des faits : des variations de la réserve alcaline.

Cette seconde partie se divisera elle-même en trois chapitres :

CHAPITRE PREMIER. — Des variations naturelles et normales de la réserve alcaline : compression et dépression (altitude).

CHAPITRE II. — Des variations pathologiques de la réserve alcaline : les états acidotiques, le diabète.

CHAPITRE III. — Des variations expérimentales de la réserve alcaline.

C'est dans ce chapitre que nous exposerons le résultat des recherches que nous avons poursuivies au Laboratoire d'Hydrologie de la Faculté de Médecine de Lyon, au cours des années 1929 et 1930, sous la direction de notre Maître M. le Professeur PIÉRY et de M. le Docteur MILHAUD, Chef des Travaux pratiques, qui voudront bien trouver ici l'expression renouvelée de toute notre reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

Des hypothèses émises au sujet de l'origine et de la constitution de la réserve alcaline

CHAPITRE PREMIER

Remarques générales.

Avant d'aborder ce sujet, il ne semble pas inutile de rappeler quelques notions simples qui permettent de lui fixer sa place dans le cadre général du métabolisme alimentaire.

La totalité de l'énergie développée par l'être vivant provient, — c'est un lieu commun, — de la libération des calories contenues dans les aliments qu'il absorbe.

Les aliments absorbés par l'homme sont de deux sortes :

- a) Les corps ternaires : glucides et lipides ;
- b) Les corps quaternaires : protides végétales et animales.

La combustion intratissulaire des uns comme des autres conduit à une production de CO^2 et de H^2O que l'organisme élimine.

Où se produit cette combustion ? Au sein même des cellules vivantes, c'est-à-dire dans le milieu interne.

Comment du milieu interne les produits de la combustion passent-ils dans le milieu externe où ils sont rejetés ? Là intervient le rôle du milieu intermédiaire, c'est-à-dire le rôle du sang.

Nous ne nous occuperons pas de l'élimination de l'eau, dont l'étude comprendrait l'ensemble des fonctions rénales et pulmonaires, la pathogénie des œdèmes, etc... Nous ne nous occuperons que de l'élimination de CO^2 .

CO^2 produit dans le milieu interne, passe dans le sang. Sur quels éléments du sang se fixe-t-il pour pouvoir circuler en leur compagnie jusqu'au poumon, où la séparation se fera entre ces deux compagnons d'un court voyage.

1° D'abord sur les albuminoïdes des globules rouges. Le rôle de l'hémoglobine dans la fonction respiratoire par fixation alternative de l'oxygène (oxyhémoglobine) et de l'acide carbonique (hémoglobine réduite) est trop connu pour qu'il puisse en être question ici. Rappelons seulement que dans les 40 centimètres cubes de CO^2 fixé dans 100 centimètres cubes de sang, à peu près 14 centimètres cubes sont combinés à l'hémoglobine, soit un tiers, les deux autres tiers étant liés à des constituants du plasma (POLICARD).

2° CO^2 trouve dans le sang un second élément sur lequel il peut se fixer, ce sont les protéines du plasma avec lesquelles il forme une combinaison plus stable que celle formée avec l'hémoglobine, combinaison que l'alvéole pulmonaire ne détruit que partiellement.

3° Enfin le troisième support de CO^2 dans le sang est la soude, NaOH , que contient normalement le plasma. soude avec laquelle il donne une combinaison stable :



Alors se pose la question : D'où provient la soude du sang ? La soude contenue normalement dans le plasma sanguin provient de l'hydrolyse du sel NaCl en présence de l'eau :



dans des conditions dont l'étude sera faite plus loin.

La présence de la soude dans le plasma a une importance considérable, car c'est elle qui donne au milieu intermédiaire la réaction alcaline constante qui le caractérise.

Et ainsi nous sommes conduits à la définition de cette réserve de soude qui assure la constance de la réaction alcaline du sang, puisque c'est l'ensemble de la soude contenue dans le plasma, à l'état de CO^3NaH , qui, à proprement parler, porte le nom de réserve alcaline.

CHAPITRE II

Le sang milieu intermédiaire entre le milieu interne et le milieu extérieur.

Nous savons que le sang est un milieu tout spécial, intermédiaire entre les tissus (milieu interne) et le milieu extérieur.

Nul ne conteste, croyons-nous, ces notions à l'heure actuelle, et M. P. WEILL (*Gazette des Hôpitaux*, 6 août 1930) insiste sur ce que, *contrairement à une opinion trop généralement adoptée*, le sang n'est pas le reflet des perturbations dont les autres tissus sont le siège : « C'est une erreur de vouloir y chercher l'expression des perturbations chimiques qui peuvent se trouver exclusivement localisées dans l'intimité des tissus. »

Jetons, en passant, un court regard sur l'état de nos connaissances en ce qui concerne l'origine des éléments constitutifs du sang.

L'unanimité semble faite sur ce point : Tout ce qui circule à travers les vaisseaux sanguins, ces canalisations si spéciales qui portent à la fois l'alimentation et le sewage ; aussi bien globules qu'éléments du plasma, tout provient du milieu interne (et du milieu externe par l'alimentation). Et, laissant de côté la question de l'origine des globules qui est du domaine de l'histologie, il ne nous semble pas sans intérêt de classer dans un ordre un peu spécial les différents éléments constitutifs du plasma. Qu'y trouvons-nous ?

1° D'abord les protéines dont les fonctions ont été si bien étudiées récemment par l'Ecole américaine (voir les travaux de Edwin J. COHN et Paul E. HOWE dans *Physiological Review*, 349-437 et 439-476, 1925), et dont l'origine pour WHIPPLE et pour SABIN ne serait autre que le foie :

Fibrinogène (5 ‰).....	}	90 ‰
Sérumglobulines (32 ‰).....		
Sérumalbumines (47 ‰).....		

2° Les métabolites revenant au milieu interne après élaboration par les glandes endocrines :

Sucre venant du foie.....	1,0 ‰
Cholestérine venant de la cortico-surrénale....	1,6 ‰
Adrénaline venant de la médulo-surrénale.....	var.
Thyrotoxine venant de la thyroïde.....	var.
Insuline venant des îlots de Langerhans.....	var.

3° Les métabolites provenant du milieu interne à destination des glandes endocrines, comme la guanidine, à destination des parathyroïdes (0,02 ‰).

4° Les métabolites provenant du milieu interne à destination des émonctoires :

Urée	0,25 ‰
Acide urique.....	var.
Créatinine	0,02 ‰
Acide oxalique.....	var.
Ammoniaque	var. (1)

5° Enfin les éléments minéraux :

Phosphates et sulfates.....	4,35 ‰
NaCl	5,50 ‰

auxquels il faudrait joindre le bicarbonate de soude dont l'ensemble forme la réserve alcaline.

Mais alors se pose à nouveau la question : D'où provient ce bicarbonate de soude ? D'où provient la réserve alcaline ?

Seule, de tous les éléments du sang, la réserve alcaline

(1) De 0,018 à 0,033 AzH³ par litre de sang, d'après les recherches de MM. FLORENCE et HUGOUNENQ. Précis de Chimie physiol., p. 373.

a été considérée jusqu'à présent comme provenant du sang lui-même. Elle serait formée non plus dans le milieu interne mais bien dans le milieu intermédiaire qu'est le sang.

M. le Professeur AMBARD, dans un volume qui fait autorité en la matière (*La Réserve Alcaline*, par L. AMBARD et F. SCHMIDT), a exposé d'une façon particulièrement brillante les conditions dans lesquelles peut se constituer dans le sang lui-même la réserve alcaline, et dans ce mécanisme le rôle des protéines existant dans le plasma apparaît comme prépondérant.

CHAPITRE III

Des protéines du sang : leur rôle dans la formation de la réserve alcaline. — Hypothèse d'Ambard.

1° *Notions préables.* — Avant d'aborder cette étude, il nous paraît nécessaire en quelques mots de rappeler les idées actuelles sur l'état dans lequel circulent les protéines du sang :

A. — Travaux de LECOMTE DU NOÛY. — Cet auteur a établi dans son traité (*Equilibres superficiels des solutions colloïdales*, p. 88-89, 109, 199, 207) que les protéines n'existent pas dans le sang à l'état de micelles, c'est-à-dire d'agrégats de molécules (état colloïdal), mais qu'elles y existent à l'état de molécules isolées, à l'état de solutions vraies : « Dans l'organisme il est impossible de démontrer que des micelles existent dans le plasma et si elles existent ce doit être en nombre très

faible par rapport aux molécules libres. Les conditions dans lesquelles le sérum est étudié hors de l'organisme sont radicalement différentes de celles où il se trouve dans l'organisme. »

Et ces notions essentielles sont confirmées par BECH-HOLD et VILLA (*Bioch. Ztsch*, 1925, t. CLXV, p. 257) pour qui le rapport :

$$\frac{\text{nombre de molécules libres}}{\text{nombre de molécules agglomérées}} = \frac{10.000.000}{1}$$

B. — Formant des solutions vraies, les molécules de protéine du sang seront donc susceptibles d'être ionisées (voir Edwin J. COHN et Paul E. HOWE, *Physiological Review S.*, 349-437, 439-476, 1925), et de former par dissociation des anions et des cations monovalents :

$$\frac{\text{molécules dissociées}}{\text{mol. non dissociées}} = \frac{(\text{H})^+(\text{POH})^-}{(\text{HPOH})} = K \quad \begin{array}{l} \text{coefficient de} \\ \text{dissociation.} \end{array}$$

lequel tend vers 0 au point isoélectrique, point caractérisé, rappelons-le, parce que :

- a) La dissociation est minimum ;
- b) Les concentrations des anions et des cations sont égales ;
- c) La dissociation est acide d'un côté, alcaline de l'autre.

LOEB a dit (*Les Protéines*, p. 6) : « Nous pouvons définir le point isoélectrique d'une protéine comme la concentration des ions H^+ pour laquelle la protéine existe pratiquement à l'état non ionisée, parce qu'elle ne peut alors former pratiquement ni protéinate métallique, ni sel acide de protéine. »

Rappelons que L. LORBER (*Bioch. Z.*, 1927) a montré que divers acides amènent les protéines du sérum à leur point isoélectrique quel que soit le CH de la solution acide ajoutée. Tous les points isoélectriques des protéines du plasma sont donc du côté acide et il n'y a pas ainsi de protéines électropositives dans le plasma. Dans un langage plus familier, nous dirons que les protéines du plasma sont dissociées lorsque la réaction est alcaline, elles cessent de l'être sous l'influence d'une acidification légère et le regroupement en molécules non dissociées est obtenu, d'après QUAGLIARELLO (*G. Arch. Sc. Biol. Ital.*, 8, 35-47, 1925), à :

pH 4,9 pour le fibrinogène ;

4,8 pour la fibrine ;

5 pour les globulines.

Si l'acidité du milieu augmente, les molécules s'accrocheront elles-mêmes les unes aux autres et il y aura floculation. C'est un phénomène trop connu pour qu'il y ait lieu d'y insister.

2° Ces données préalables étant acquises, revenons à la théorie d'AMBARD sur la formation de la réserve alcaline. Le sel (NaCl) ionisé réagit sur l'eau elle-même ionisée du plasma



Chacun sait que l'eau de mer, si voisine comme composition de la phase continue des humeurs, contient du sel à l'état ionisé, c'est la raison pour laquelle elle attaque si rapidement les métaux. Mais dans la pratique cette réaction est très limitée, si HCl n'est pas éliminé au fur et à mesure de sa production : donc pas de soude possi-

ble sans élimination de HCl. Cette réaction se produit normalement dans le sang, et pour M. AMBARD l'élimination de HCl se ferait par fixation sur les protéines du sang dissociées pour former un chlorhydrate d'albumine. La soude en contact avec l'acide carbonique donne un bicarbonate : $\text{NaOH} + \text{CO}^2 = \text{CH}^3\text{NaH}$, équation dans laquelle on peut, si l'on veut, faire intervenir les protéines, la soude donnant avec les protéines un protéinate de soude et ce protéinate de Na donnant avec CO^2 : CO^3NaH + la protéine régénérée. C'est à proprement parler cette équation que cite M. AMBARD.

Nous avons vu précédemment que le point isoélectrique des protéines du plasma est tout du côté acide. Et il n'échappera pas au lecteur qu'une production continue d'HCl, telle que celle que comporte la régénération de la réserve alcaline dans les conditions indiquées ci-dessus, conduira petit à petit les protéines du sang qui adsorbent HCl et le conservent, à atteindre le point isoélectrique puis ensuite à flocculer. Nous nous trouverons alors devant un sang dont le plasma sera alcalin mais chargé de protéines acides. Il y a là une sorte d'antinomie qui, sans infirmer en rien les résultats des expérimentations effectuées par M. le Professeur AMBARD, peut poser la question du point de savoir si la formation de la réserve alcaline dans le sang lui-même est le mode constant, normal, qui préside à la formation de cette réserve alcaline, ou si ce mode de formation, dans lequel interviendrait les protéines du plasma, serait au contraire un mode de suppléance, un mode provisoire ne jouant que lorsque le mode normal de production de CO^3NaH aurait cessé de jouer.

CHAPITRE IV

Hypothèse de Zunst (1868).

Cet auteur a montré que le CO^2 provenant des tissus réagissait sur les phosphates du plasma suivant l'équation suivante :



CHAPITRE V

Hypothèse sur la formation de la réserve alcaline en dehors du sang dans le milieu interne lui-même.

Convaincu que l'existence de la fonction ammonio-génétique de la cellule rénale (NASH et BÉNÉDICT) peut s'exercer en synchronisme avec « la formation des corps ammoniacaux dans les divers tissus » (ARTHUS, *Précis de Physiologie*, p. 550), « corps ammoniacaux, provenant de la désintégration des protéines que le foie peut transformer en urée » (HUGOUNENQ, *Traité de Chimie physiologique et pathologique*, p. 483), nous n'hésitons pas, en ce qui nous concerne, à penser que le CO^3NaH est susceptible de se former normalement non pas seulement dans le sang, mais au sein des tissus eux-mêmes et, fidèle aux grands principes si satisfaisants pour la pensée et si caractéristiques de l'esprit de l'Ecole lyonnaise, c'est dans le milieu interne, c'est dans le tissu conjonctif, qui, suivant les conceptions histophysiologiques

de RENAUT, forme le milieu intérieur des échanges nutritifs, que nous placerons l'origine du CO^3NaH qui constitue la réserve alcaline du sang.

Que trouvons-nous donc dans ce milieu intérieur des échanges nutritifs ? Nous y trouvons réunis quatre corps qui nous intéressent :

- a) De l'eau ;
- b) Du sel (NaCl) ;
- c) De l'acide carbonique (CO^2) produit de désintégration terminale et de combustion des aliments ternaires ;
- d) De l'ammoniaque, produit de désintégration des corps quaternaires.

Mais comment ne pas se rappeler que dès 1855, ROLAND et SCHLESING en mettant en présence les mêmes éléments *in vitro* obtenaient du bicarbonate de soude et du chlorure d'ammonium. C'est là le procédé employé et perfectionné par M. SOLVAY dont les usines produisent, on le sait, la presque totalité du carbonate de soude consommé dans l'industrie :



Et comment se refuserait-on à admettre que dans le milieu interne, à la température à laquelle la réaction se produit normalement (on sait que les hautes températures doivent être évitées dans l'industrie pour ne pas limiter l'action de l'acide carbonique sur l'ammoniaque). Comment pourrait-on se refuser à admettre, disons-nous,

que cette réaction normale *in vitro* ne puisse pas se produire *in vivo* ?

Comment ne pas concevoir que l'ammoniaque qui est l'élément de lutte normale contre l'acidose n'intervienne pas ici tout naturellement pour saturer l'HCl qui se forme dans les tissus par l'ionisation du NaCl ? Pourquoi cette ionisation ne serait-elle effective que dans le plasma sanguin ?

Poser ces questions, c'est par cela même les résoudre. Et du reste ces idées sont en puissance dans l'ouvrage même de M. AMBARD. Dans une expérience citée à la page 33 de son volume, M. EPPINGER a montré le rôle prépondérant, — et non discuté du reste, — de l'ammoniaque dans la lutte contre l'acidose : « Le lapin réagit comme le chien à l'ingestion d'acide par une augmentation de l'ammoniaque urinaire, mais celle-ci est relativement beaucoup moins accusée que chez le chien.

« Un chien qui cesse d'être nourri à la viande, comme on le fait d'habitude, mais qui est nourri au pain, ne fait presque plus d'ammonium après ingestion d'acide.

« La chèvre qui, au cours de son alimentation habituelle, se comporte comme le lapin, réagit au contraire comme un chien nourri à la viande, si on ajoute de l'azote à sa nourriture. Une chèvre de 18 kilogrammes, soumise à un régime habituel, meurt dans le coma acidosique après une administration de 6 gr. 95 de HCl, tandis qu'une chèvre de même poids dont le régime est additionné de « plasmon », supporte plus de 12 grammes de HCl par jour. Tandis que la première chèvre n'élimine que 0 gr. 75 d'ammoniaque, la seconde en élimine plus de 3 grammes. »

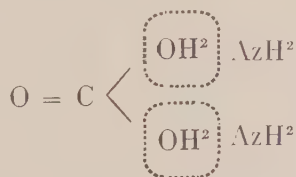
Nous avons nous-même fait des injections sous-cutanées de 50 centimètres cubes d'acide lactique au 1/10^e à des lapins ; ces injections ont été suivies après 1 h. 30 de la mort avec dyspnée et convulsions. Nous avons vérifié si la mort coïncidait avec une modification de la réserve alcaline. La vérification a été négative. Ces expériences semblent confirmer la citation empruntée à M. P. WEILL au début de cette première partie.

CHAPITRE VI

Conclusions.

En résumé, respectant les idées admises jusqu'à ce jour, nous tendrons à penser que :

1° Le mode normal de formation de la réserve alcaline est l'action, dans le milieu interne, du NaCl sur le bicarbonate d'ammonium qui constitue un des avant-derniers termes du métabolisme des protéines, terme donnant par élimination de deux molécules d'eau l'urée :



(l'azote pentavalent devient trivalent).

2° Lorsque le milieu interne devient acide, la carence en ammoniac abaisse la réserve alcaline du sang (milieu intermédiaire).

3° Quand l'acidité augmentant commence à envahir le sang, alors intervient le dernier mécanisme de suppléance dans la résistance à l'acidose : les protéines du sang fixent à leur tour les acides provenant du milieu interne comme elles fixent normalement le CO^2 pour en assurer l'élimination par le poumon. Mais comme conséquence de cette fixation d'acides, s'il s'agit d'acides fixes tel que HCl et ne pouvant pas s'éliminer dans le poumon : coagulation des albumines du sang, acidose, mort.

DEUXIEME PARTIE

Nous avons vu précédemment que la réserve alcaline est à proprement parler l'ensemble de la soude contenue dans le plasma à l'état de CO^3NaH . Et VAN SLYKE a pu aussi la définir comme « la concentration en CO^3NaH », définition équivalente à la précédente, puisque l'ensemble de la soude circulant est évidemment proportionnel à sa concentration dans un volume déterminé de plasma.

Mais le lecteur n'a pas été sans remarquer que cette définition n'est pas la seule qu'il a eu l'occasion de lire de la réserve alcaline, et nous devons nous expliquer sur ce point : le fait seul que l'acide carbonique est plus facile à doser (volumétrie) que la soude, a conduit à faire de la mesure de la réserve alcaline la mesure du CO^2 contenue dans le plasma. En sorte que, de la définition théorique primitive a pu dériver la définition pratique la plus couramment employée : la réserve alcaline est le taux du CO^2 libre ou combiné dans le plasma sanguin.

CHAPITRE PREMIER

Des variations naturelles et normales de la réserve alcaline.

A l'état physiologique la réserve alcaline ne varie qu'entre de très étroites limites. Chez l'homme, le plas-

ma sanguin de l'adulte normal par exemple, contient sous forme de bicarbonate de 50 à 65 volumes % de CO^2 mesuré dans les conditions normales de température et de pression.

On comprend d'autant mieux la nécessité de ce faible écart de variation que le rôle de la réserve alcaline est de maintenir constant le pH sanguin auquel elle est liée, rappelons-le, par la formule d'HENDERSON que nous reproduisons :

Concentration en ions H :

$$\text{CH} = \frac{\text{K CO}^3\text{H}^2}{\gamma \text{CO}^3\text{NaH}}$$

où K = constante d'ionisation de CO^3H^2 ,
et γ = constante de dissociation de CO^3NaH .

En négligeant γ , on a :

$$\text{CH} = \text{K}_1 \frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{NaH}}$$

Et en appliquant la notion de SÖRENSEN :

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{\text{CO}^3\text{NaH}}{\text{CO}^3\text{H}^2}$$

HENDERSON donne pour valeur de K_1 , 6,10,
et pour le rapport constant qui existe dans le plasma entre l'acide carbonique et le bicarbonate :

$$\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{NaH}} = \frac{1}{20}$$

Ces formules et ces chiffres ne sont pas sans intérêt pratique, car s'il y a un rapport constant dans le plasma entre CO^3H^2 et CO^3NaH , il sera facile de comprendre

quelles influences vont avoir sur l'organisme les conditions de vie auxquelles cet organisme va se trouver exposé du point de vue climatique.

Un sujet normal monte-t-il aux altitudes, la dépression entraîne une diminution de la tension de CO^3H^2 dans son plasma sanguin, et comme conséquence sa réserve alcaline s'abaisse. Le pH diminue ou tend à diminuer, traduisant ainsi une tendance à l'acidose (intérêt de l'altitude pour les vagotoniques et les prétuberculeux).

La descente entraînera une augmentation de tension de CO^3H^2 , une élévation de la réserve alcaline, une augmentation du pH traduisant une tendance à l'alcalose (intérêt pour les sympathicotoniques et les hypertendus à éviter les altitudes où inconsciemment même ils se trouvent mal à l'aise).

Telles sont les conséquences déduites des expériences faites par HENDERSON (lois définissant le rôle de la respiration dans le maintien de l'équilibre acide-base. *Physiological Review*, août 1925).

La réserve alcaline est donc en continuelle variation sous l'influence de ces deux facteurs :

- a) La pression barométrique ;
- b) L'activité ou le ralentissement du rythme respiratoire.

VAN SLYKE a bien montré que tant que l'accélération de la ventilation et de la circulation est proportionnelle à la chute du bicarbonate plasmatique, le rapport

$$\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{NaH}}$$

reste constant ainsi que le pH qui en dépend, mais si

l'acidose est par trop intense, les mécanismes respiratoires et circulatoires deviennent insuffisants, il y a accumulation de CO_2 , le rapport augmente, le pH diminue, il se produit un état « d'acidose non compensée » qui s'oppose à celui d'acidose compensée correspondant à l'état où par hyperventilation l'organisme peut maintenir son pH constant malgré la chute de CO_2NaH .

Ces faits méritent d'être soulignés, car ces variations normales de la réserve alcaline ne sont pas toujours suffisamment connues ou comprises.

CHAPITRE II

Des variations pathologiques de la réserve alcaline : les états acidotiques, le diabète.

Comme préambule à cette courte étude, il ne semble pas inutile de résumer les notions actuellement admises sur le métabolisme des corps ternaires, notions qui donnent de la question du diabète sucré une idée bien différente de celle que possédait sur ce sujet l'ancienne clinique, frappée surtout par la présence du sucre dans les urines.

A la base de ce chapitre, il faut poser en principe essentiel que l'organisme n'utilise pas un glycose catabolique provenant du clivage par hydrolyse des hydrates de carbone qu'il absorbe, mais au contraire qu'il utilise un glycose anabolique, isomère, qui serait pour divers auteurs, propre à chaque individu et qu'il pourrait seul condenser en glycogène ou oxyder.

Que cette fonction vienne à cesser sous l'influence d'un déséquilibre dans l'action des glandes endocrines antagonistes dont l'harmonieuse synergie assure normalement et la formation du glycose idiosyncrasique nécessaire à chaque individu, et la constance du taux de la glycémie (groupe surrénales, thyroïde, hypophyse d'une part, pancréas (îlots de LANGERHANS) de l'autre), il en résulte comme conséquence que l'organisme ne peut plus ni utiliser le glycose, ni le condenser. Le sucre inutilisé et inutilisable tend à s'accumuler dans le sang à un taux dépassant la normale (1 ‰) : il y a glycémie ; et même à dépasser le seuil d'élimination (1,7/3,5 ‰) et à passer dans les urines : il y a glycosurie ; le diabète est constitué :

Diabète léger, diabète gras des anciens auteurs, si la perte de la tolérance aux hydrates de carbone est partielle : une tolérance de 70-80 grammes par jour est parfaitement compatible avec la vie, sous condition d'adopter un régime alimentaire calculé pour équilibrer cette tolérance.

Diabète grave, diabète maigre ou consomptif des anciens auteurs, si la perte de tolérance aux hydrates de carbone est complète.

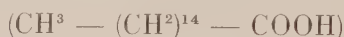
C'est dans ce dernier cas que l'organisme est conduit à faire un appel normal et dans des conditions dyscrasiques à ses réserves :

a) *Réserves de graisse.* — Normalement, — et ce point est essentiel, pour comprendre les raisons de la formation des corps cétoniques, — l'oxydation des graisses dans l'organisme ne peut s'effectuer dans des conditions

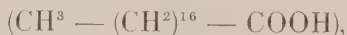
complètes conduisant à CO^2 et H^2O que si une certaine quantité d'hydrates de carbone est oxydée en même temps. De là l'adage bien connu des physiologistes : « Les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone ». ROSENFELD a dit : « Les hydrates de carbone sont les allumettes qui mettent le feu aux graisses ».

C'est donc le manque d'hydrates de carbone qui, dans le diabète, empêche la combustion complète des graisses.

L'oxydation des acides gras supérieurs s'effectue, nous le savons, par paires de chaînons CH^2 dans la chaîne longue (β oxydation), en sorte que tout acide gras pair, qu'il soit en C^{16} comme l'acide palmitique



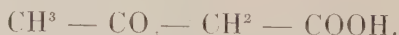
ou qu'il soit en C^{18} comme l'acide stéarique



deviendra après oxydation et détachement de 7 ou 8 paires de CH^2 un acide en C^4 que nous connaissons bien et qui est l'acide β oxybutyrique :



L'acide β oxybutyrique oxydé lui-même, va perdre à son tour deux atomes d'hydrogène pour donner l'acide acétyl-acétique ou diacétique :



Celui-ci perd CO^2 très facilement même à la température ordinaire pour donner l'acétone : $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^3$.

Pour les raisons ci-dessus indiquées, chez le diabétique, l'oxydation ne pourra pas être poussée plus loin, et les corps cétoniques encombreront l'organisme. Tel est

schématisé le mécanisme de la formation des acides cétoniques dans un organisme qui, à l'état pathologique, a perdu sa tolérance normale aux hydrates de carbone.

b) *Réserves d'albuminoïdes*. — Un mécanisme voisin exposé par DAKIN, montre une origine des corps cétoniques à partir des protéines par oxydation de la tyrosine (paraoxyphénylalanine) : $\text{HO} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CH}^3 - \text{CH AzH}^2 - \text{COOH}$ et de la phénylalanine : $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH}^2 - \text{CH AzH}^2 - \text{COOH}$.

Ces acides cétoniques, conséquence de l'état pathologique de l'organisme (perte de la tolérance aux hydrates de carbone) sont neutralisés dans le milieu interne par les radicaux ammoniacaux provenant eux-mêmes du catabolisme des protéines, et éliminés dans les urines sous forme de sels ammoniacaux.

Mais l'équilibre vient-il à être rompu dans le milieu interne entre la production des acides et la production d'ammoniaque, alors les acides passent dans le sang où ils rencontrent le dernier élément qui tendra à s'opposer à la modification du pH sanguin, c'est la réserve alcaline.

Et c'est en fin de compte l'épuisement de la réserve alcaline qui amènera la suite de syndromes tragiques du point de vue clinique, c'est-à-dire la modification dans le sens acide du pH sanguin et comme conséquence un état d'acidose conduisant au coma (STADELMAN).

Ainsi l'équilibre acidobasique que nous avons vu maintenu par un mécanisme régulateur d'une grande sensibilité et d'une grande efficacité, est définitivement rompu : c'est cette rupture dans les états pathologiques qui conduit à la mort.

CHAPITRE III

Des variations expérimentales de la réserve alcaline.

Un grand nombre d'expérimentateurs ont cherché à créer par des procédés divers des états acidotiques mesurables par le dosage de la réserve alcaline dans le sang.

A. — Expériences de jeûne sur l'homme.

L'acidose a été provoquée sur l'homme par le jeûne à la suite des travaux des auteurs allemands, soit que l'homme soit soumis à un jeûne complet pendant lequel le sujet vit sur ses réserves (expériences de SCHENCK, SUCCI, CETTE, BREITHAUPT), soit qu'il soit soumis à un jeûne hydrocarboné pendant lequel le sujet pratique :

Soit une diète azotée stricte ;

Soit une diète grasse exclusive (expérience de FORSSNER).

Et le résultat de ces expériences a été de démontrer d'une part que l'acidose du jeûne (ce qui pouvait se prévoir *a priori*) est toujours plus faible que l'acidose diabétique, d'autre part que l'organisme s'accoutume au jeûne après un certain temps : les corps acétoniques atteignent leur élimination maximum avec 5-6 grammes au septième jour pour redescendre ensuite progressivement, « comme si l'organisme s'adaptait au jeûne et trouvait le moyen de mieux comburer les corps acétoniques ».

Mais tandis que MAGNUS LÉVY, FORSSNER, LANDERGREEN, rapprochent l'acidose expérimentale du jeûne

hydrocarboné de l'acidose pathologique du diabète, V. NOORDEN, JOSLIN, Marcel LABBÉ et ses élèves établissent une différence radicale entre l'acidose diabétique et celle du jeûne.

Nous nous permettrons de penser que l'opposition entre ces deux acidoses est plus apparente que réelle : Si l'acidose diabétique est plus intense, plus dangereuse et qu'elle mène au coma, tandis que l'acidose du jeûne n'arrive jamais à un degré aussi élevé, et n'est pas mortelle, c'est qu'il y a entre les deux non pas tant une opposition absolue qu'une question de degré dans l'intensité. Il ne faut pas oublier que dans le diabète grave, il y a perte complète de la tolérance aux hydrates de carbone, tandis que dans le jeûne, l'organisme consommant ses réserves, se trouve simplement soumis à un régime mal équilibré, mais non complètement dépourvu d'hydrates de carbone. Ce régime correspond en effet à la composition suivante (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 20 février 1923, p. 245) : glycogène 6 %, albumines 15 %, et graisses 79 %. Un régime alimentaire analogue donnerait des résultats analogues quant à la formation d'acides cétoniques chez un sujet normal.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler que pour M. LABBÉ (et son élève GOLDENKRON l'a rappelé dans son intéressante thèse sur l'acidose expérimentale) l'acidose diabétique entraîne un trouble de la protéolyse et pour lui la différence entre les deux acidoses porte sur quatre points essentiels dans l'acidose diabétique :

a) L'amino-acidurie, contestée par MM. DESGREZ, BERRY et RATHERY qui ont vu « les variations des acides

aminés dans l'urine se produire tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre ».

b) L'ammoniurie, pouvant atteindre 20 % contre 10 % dans l'acidose du jeûne. Question de degré : il nous semble que la privation totale d'hydrates de carbone (diabète) et la réduction à 6 % de glycogène (jeûne) forment une différence qui peut justifier la variation acidotique tissulaire et par là même la variation du taux de l'ammoniaque urinaire. Il y a plus d'ammoniurie dans le diabète que dans le jeûne, parce qu'il y a plus d'acides formés dans l'un que dans l'autre état : « L'ammoniaque, dit l'Ecole Lyonnaise, sous la plume de M. le Professeur HUGOUNENQ, est le résultat d'une réaction défensive de l'économie menacée par l'intoxication acide. Ammoniaque et urée proviennent de la même source, la dégradation des albumines et il y a entre les deux une sorte de balancement. Quand les acides augmentent, l'ammoniaque s'accroît aux dépens de l'urée qui diminue. Si, au contraire, le taux de l'acidité décroît, l'ammoniaque subit une baisse que compense un surcroît d'urée ».

c) Augmentation des acides organiques totaux, alors que les acides non cétoniques diminuent chez les jeûneurs.

d) L'acidose diabétique n'est pas influencée par l'ingestion d'hydrates de carbone. Et comment pourrait-elle l'être, puisque dans le diabète grave conduisant à l'acidose, il y a perte de la tolérance aux hydrates de carbone.

B. — Expériences de jeûne sur le chien.

Un expérimentateur lyonnais, M. P. DELORE, a étudié le problème de l'acidose par le jeûne chez le chien, et nous prendrons la conclusion des travaux qu'il a bien voulu nous communiquer dans le résumé qu'en a donné M. le Professeur ACHARD, dans son volume : « Troubles des échanges nutritifs » : « Dans le jeûne, où se rencontre quoique non constamment l'acétonémie, la réserve alcaline est peu diminuée : chez un chien soumis à la diète hydrique pendant dix jours, P. DELORE n'a constaté qu'un abaissement de 49 à 42 ».

C. — Expériences personnelles sur le lapin.

C'est sur cet animal qu'ont porté les expérimentations faites au Laboratoire d'Hydrologie, sous la direction de notre Maître, M. le Professeur PIÉRY.

Ces expériences ont été de deux sortes :

Première série. — Acidose provoquée par le jeûne, avec dosage de la réserve alcaline.

Deuxième série. — Modifications apportées à la réserve alcaline par des injections sous-cutanées de différentes eaux minérales.

Nos expériences ayant eu pour objet essentiel le dosage de la réserve alcaline, nous rappellerons la définition pratique donnée au début de cette étude : c'est le taux du CO_2 libre ou combiné dans le plasma sanguin.

L'appareil que nous avons utilisé pour la mesure de la réserve alcaline est l'appareil de VAN SLYKE. Il repose sur le principe suivant : déplacer au moyen d'un acide fort tout l'acide carbonique contenu dans un volume dé-

terminé de plasma sanguin, séparer du liquide le gaz acide carbonique ainsi dégagé et assurer sa mesure en volume.

La mesure de la réserve alcaline comprend ainsi plusieurs temps qui peuvent se résumer comme suit :

PREMIER TEMPS. — *Prélèvement du sang.*

Il s'obtient chez le lapin par ponction (5 centimètres cubes) de la veine marginale de l'oreille.

Il faut noter que cette veine est de petite dimension, que le lapin donne peu de sang et qu'en général le prélèvement est difficilement obtenu.

Si le lapin a jeûné, la déshydratation est vite sensible, le sang devient visqueux et les prélèvements de sang dans la veine marginale de l'oreille sont rendus pratiquement impossibles.

DEUXIÈME TEMPS. — *Préparation du plasma.*

Le sang recueilli est additionné dès sa réception dans le tube de 5 % d'oxalate de Na (0 gr. 025 pour 5 centimètres cubes) destiné à éviter la coagulation. Agiter en secouant prudemment. Puis centrifuger dix minutes.

Au bout de ce temps, les éléments figurés du sang forment un culot et le plasma surnage.

Mais ce plasma n'est plus en équilibre avec la teneur en acide carbonique de l'air alvéolaire et il convient, pour la précision de l'expérience, de le ressaturer artificiellement avec de l'acide carbonique à un taux égal à celui de l'air alvéolaire.

Ce résultat est obtenu très simplement en plaçant le plasma à l'étude dans un entonnoir à séparation, enton-

noir dans lequel l'opérateur fait pénétrer de l'air expiré et préalablement desséché dans un flacon contenant des perles de verre ainsi que le montre la figure. A un moment, l'opérateur ferme les deux extrémités de l'entonnoir à séparation qui contient le plasma et celui-ci se trouve ainsi en contact avec une atmosphère chargée de CO^2 à une tension correspondant à celle de l'air alvéolaire. Par un mouvement lent, le plasma est mis en contact prolongé avec cet air.

Une ou deux minutes de contact suffisent et le plasma est ainsi prêt à être soumis à la mesure du CO^2 qu'il contient.

TROISIÈME TEMPS. — *Préparation de l'appareil de Van Slyke.*

A. — *Description de l'appareil.* — Il est formé essentiellement d'un tube de verre dans lequel on peut distinguer trois parties :

a) Une partie supérieure d'une contenance de 1 centimètre cube si rétrécie qu'elle est presque capillaire et graduée en 50 parties correspondant chacune à 0 cc. 02;

b) Une partie moyenne plus renflée, graduée de 1 à 2 cc. 5 ;

c) Une partie inférieure non graduée, d'une contenance totale de 47 cc. 5.

En haut un robinet à deux voies (e) permet :
par une voie (B) l'introduction des liquides dans le tube ;
par l'autre voie (a) leur évacuation.

En bas un robinet à deux voies (f) communique avec deux tubes distincts qui permettent :

l'un (d) de retirer le liquide contenu dans le tube en y laissant les gaz dégagés ;

l'autre (c) d'introduire du mercure pour refouler ces gaz et les amener à une pression égale à la pression atmosphérique.

Ces deux tubes se rejoignent en bas et communiquent par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc avec un bulbe de verre (H) rempli de mercure.

B. — *Préparation de l'appareil pour la mesure.* —

L'appareil doit être préalablement rempli de mercure.

Les robinets doivent être graissés et munis de liens de caoutchouc pour que la fermeture soit hermétique, ce que l'on vérifie en fermant (e), en ouvrant (f), et en abaissant (H) autant qu'il est possible : tout l'appareil est ainsi soumis au vide. En relevant (H), s'il n'est pas rentré d'air, le niveau du mercure remonte à son niveau primitif.

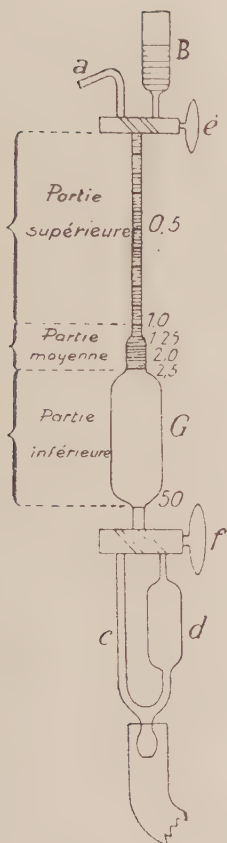
Avant toute expérience, il faut éloigner du réservoir toute trace d'acidité en le traitant par une solution d'ammoniaque à 1 % que l'on reprend avec la pipette, puis avec du papier buvard.

L'appareil est alors prêt à fonctionner.

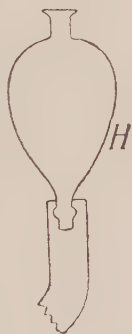
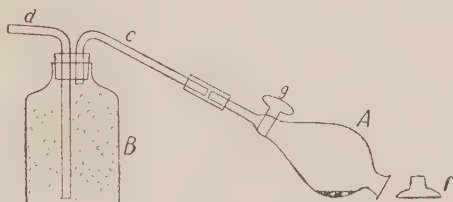
QUATRIÈME TEMPS. — *Mesure de la réserve alcaline.*

A. — Prélever à la pipette sur le plasma préparé un centimètre cube qui est placé en B, puis attiré dans le tube gradué en ouvrant le robinet e et en abaissant le bulbe de verre H.

Appareil de Van Slyke



Dispositif employé pour
rétablir dans le plasma
la tension du CO_2
alvéolaire.



Il y a là une manœuvre un peu délicate pour attirer juste le volume de liquide placé en B ; néanmoins son exécution est facilement réalisable avec un peu d'habitude.

B. — Verser en B 0 cc. 4 d'eau distillée et attirer cette eau dans le tube gradué, en pratiquant la manœuvre indiquée ci-dessus.

C. — Verser successivement en B 0 cc. 5 d'eau distillée, puis 0 cc. 5 d'une solution de SO^4H^2 à 10 %, puis une goutte d'alcool et attirer le tout dans le tube gradué.

D. — Agiter l'appareil pour faciliter le contact de la solution acide et du plasma traité : le CO^2 se dégage en bouillonnant.

E. — Lorsque CO^2 est dégagé et la mousse tombée, le liquide contenu en G est attiré en d par ouverture du robinet f et abaissement du bulbe de verre H. Il faut, dans cette manœuvre ne pas laisser passer de gaz en d et ne laisser en G que le minimum de liquide possible.

F. — Pour mesurer le volume des gaz contenus en G, on tourne le robinet f et on fait ainsi passer le mercure de c en G. On élève le bulbe de verre H jusqu'à ce que le niveau dans le bulbe soit le même que dans le tube gradué et on lit sur ce tube le nombre de centimètres cubes qui indique le volume du CO^2 à la pression atmosphérique.

Il reste toujours un peu d'eau au-dessus du mercure, on en tiendra compte dans le calcul.

G. — Le volume de CO^2 mesuré en centimètres cubes étant V, il y a lieu de tenir compte de la pression baro-

métrique et de multiplier V par le rapport $\frac{B}{760}$, B étant la pression atmosphérique au moment de l'expérience.

H. — Le chiffre du produit $V \frac{B}{760}$ est comparé aux tables établies par VAN SLYKE et CULLEN, qui donnent le chiffre de la réserve alcaline en fonction de la température (15, 20, 25 et 30 degrés).

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Acidose provoquée par le jeûne.

Le premier lapin expérimenté pesait 3 kg. 400, sa réserve alcaline était de 46,9

$$(V \frac{B}{760} = 0,6 \frac{752}{760} = 0,59).$$

Après cinq jours de jeûne sa réserve alcaline était tombée à 31,9

$$(V \frac{B}{760} = 0,44 \frac{747}{760} = 0,43).$$

Un second lapin de 3 kg. 500 avait une réserve alcaline de 46,3. Après trois jours de jeûne, sa réserve alcaline était tombée à 41,2

$$(V \frac{B}{760} = 0,55 \frac{739}{760} = 0,53).$$

Toute une série d'expériences ont confirmé sur ce point ces résultats, en sorte que la conclusion qu'il est possible de tirer de cette expérimentation est que :

1° Le jeûne chez le lapin provoque un abaissement de la réserve alcaline.

2° Cet abaissement est souvent minime.

3° Aucune apparition d'acétone n'a pu être notée.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Influence des injections intra-tissulaires d'eaux minérales chez des lapins dont la réserve alcaline a été abaissée par un jeûne préalable.

La question se posait de savoir si les injections intra-tissulaires d'eaux minérales, — si à la mode actuellement à la suite des travaux de VERSEPUY (1898), BILLARD et FERREYROLLES (1905), GASTOU et FERREYROLLES (1905), FLEIG (1907), TRÉMOLIÈRE (1908-1909), J. LARAT (1925), PIÉRY et MILHAUD (1928) et dont les effets ont été si minutieusement étudiés par les auteurs ci-dessus tant du point de vue expérimental que du point de vue thérapeutique. La question se posait donc, disons-nous, de savoir si l'injection d'eau minérale était susceptible d'arrêter la baisse de la réserve alcaline due au jeûne ou au contraire d'apporter une aggravation nouvelle à cette baisse de la réserve alcaline.

Nous avons opéré avec différentes eaux minérales, de constitutions chimiques différentes, dont nous croyons utile de rappeler la composition analytique :

I. — L'Eau de la Bourboule (Choussy-Perrière), qui contient d'après MM. LEFORT et BOUIS, membres de l'Académie de Médecine (1878) :

As métalloïdique.....	0,00705
CO ² libre.....	0,0518
NaCl	2,8406
KCl	0,1623
MgCl ²	0,0320
CO ³ NaH	2,8920
(CO ³) ² CaH ²	0,1905
SO ⁴ Na ²	0,2084
Peroxyde de fer.....	0,0021
Acide silicique.....	0,1200
TOTAL.....	6,4997 par litre.

II. — L'Eau de Saint-Aré, du type Carlsbad, qui répond à la composition suivante, d'après PISANI :

Cathions	Na ² O	2,066
	K ² O	0,058
	CaO	0,665
	MgO	0,259
Anions	SO ³	2,328
	CO ²	0,492
	Cl	0,876
Divers	SiO ² Li ² O, FeO...	0,019
	TOTAL.....	6,753
	CO ² libre.....	0,700
	CO ² des bicarbon ^{tes}	0,492

Minéralisation totale..... 7,945 par litre.

Reconstitution hypothétique :

SO ⁴ Na ² hydraté.....	6,222
SO ⁴ Mg	0,709
SO ⁴ Ca	0,498
CO ³ NaH	1,467
NaCl	1,356

III. — L'Eau d'Uriage, dont l'analyse d'après LARAT (Académie de Médecine, 14 avril 1925, t. XCIII, n° 15) donne :

CO ³ Ca	} 0,20510
CO ³ Mg	
SO ⁴ Ca	1,80454
SO ⁴ Mg	2,56665
SO ⁴ Na ²	2,29911
NaCl	7,23617
CaI ²	0,00038
H ² S libre.....	0,01597
CO ² quantité indétermin.	

TOTAL..... 14.12792 par litre.

Les eaux expérimentées étaient fraîchement recueillies, soit en ampoules scellées pour Uriage, La Bourboule et Aix-les-Bains, soit en flacons bien bouchés pour les autres.

Nous n'avons pu connaître que le pH de l'eau d'Uriage (6,9) et celui de l'eau de la Bourboule (6,5).

Nous avons opéré chaque fois avec deux lapins mis au jeûne, dont l'un au bout de quelques jours recevait une injection d'eau minérale et l'autre (le témoin), ne recevait rien.

Ces expériences ont établi que les lapins, comme les autres animaux chez qui l'action du jeûne a été étudiée, semblent susceptibles d'une accoutumance réparatrice, en ce sens que leur réserve alcaline tend à baisser pendant les premiers jours, puis au bout de 4-5 jours, la réserve alcaline remonte d'elle-même.

L'influence des injections d'eaux minérales de la Bourboule et de Saint-Aré tend à s'opposer à cette reconstitution naturelle de la réserve alcaline, tandis que l'injection d'eau d'Uriage tend au contraire à la faciliter.

Nous dirons que les eaux de la Bourboule et de Saint-Aré tendent à diminuer la réserve alcaline, tandis que l'eau d'Uriage tend à l'augmenter.

Les chiffres suivants ont été obtenus par l'expérimentation :

	Lapin en expérimentation (2 k. 750)	Témoin (2 k. 850)
<i>Eau de la Bourboule :</i>		
1 ^{er} jour (R. A.).....	49,8	45,1
6 ^{me} jour de jeûne.....	36,1	34,3
(Les animaux sont en proie à une parésie des membres inférieurs.)		

Injection de 100 cc. :

7 ^{me} jour de jeûne.....	32,3	36,1
------------------------------------	------	------

Résultats identiques à la contre-expérience, l'injection de la Bourboule a abaissé la réserve alcaline.

1 ^{er} jour (R. A.).....	38,1	35,3
-----------------------------------	------	------

6 ^{me} jour de jeûne.....	32,3	31,5
------------------------------------	------	------

Injection de 100 cc. :

7 ^{me} jour de jeûne.....	31,3	33,8
------------------------------------	------	------

<i>Eau de Saint-Aré :</i>	Lapin en expérimentation (3 k. 400)	Témoin (3 k. 550)
---------------------------	---	----------------------

1 ^{er} jour (R. A.).....	40,2	37,3
-----------------------------------	------	------

7 ^{me} jour de jeûne.....	39,1	36,9
------------------------------------	------	------

Injection de 100 cc. :

8 ^{me} jour de jeûne.....	31,3	38,1
------------------------------------	------	------

Résultats identiques à la contre-expérience, l'injection d'eau de Saint-Aré a abaissé la réserve alcaline.

1 ^{er} jour (R. A.).....	40,2	38,1
-----------------------------------	------	------

6 ^{me} jour de jeûne.....	36,1	37,2
------------------------------------	------	------

Injection de 100 cc. :

7 ^{me} jour de jeûne.....	35,2	37,9
------------------------------------	------	------

<i>Eau d'Uriage :</i>	Lapin en expérimentation (2 k. 550)	Témoin (2 k. 600)
-----------------------	---	----------------------

1 ^{er} jour (R. A.).....	33,1	27,4
-----------------------------------	------	------

4 ^{me} jour de jeûne.....	35,3	27,3
------------------------------------	------	------

Injection de 100 cc. :

5 ^{me} jour de jeûne.....	42,2	37,3
------------------------------------	------	------

Résultats identiques à la contre-expérience, l'injection d'eau d'Uriage a coïncidé avec un relèvement de la réserve alcaline. Les chiffres de l'expérience du 19 juin ont été les suivants :

1 ^{er} jour (R. A.).....	42
4 ^{me} jour de jeûne.....	38,8
Injection de 100 cc. :	
1 heure après l'injection.....	49,2
5 ^{me} jour de jeûne.....	39,7

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Ces résultats expérimentaux étant obtenus, le point s'est posé de savoir si les injections intra-tissulaires d'eaux minérales étaient susceptibles d'amener une modification de la réserve alcaline chez l'animal normal, c'est-à-dire non soumis au jeûne.

L'importance de ces expériences ne saurait échapper du point de vue thérapeutique : toute une série d'affections pathologiques sont en rapport avec des états d'acidose ou d'alcalose (exemple le psoriasis) et l'emploi en injections d'eaux minérales susceptibles de modifier dans un sens ou dans l'autre l'équilibre acide-base des humeurs, peut conduire à des résultats heureux ou au contraire à des succès, suivant que l'eau minérale employée aura une action bien établie dans un sens ou dans l'autre sur la réserve alcaline.

Notre expérimentation a porté sur les eaux minérales suivantes :

La Bourboule (Choussy-Perrière),
Uriage,
Saint-Aré,

dont nous avons donné plus haut la composition chimique.

En outre, nous avons expérimenté : l'Eau d'Aix-les-Bains (sulfurée-calcique à faible degré sulfhydrométrique) dont la composition chimique correspond aux chiffres suivants :

	Source d'alun	Source de soufre
Cathions + Al	0,0014	0,0018
Ca	0,0924	0,1112
Mg ...	0,02	0,0222
K	0,0028	0,0020
Na	0,025	0,0282
Anions - Cl	0,0199	0,0248
SiO ³ ..	0,0249	0,0333
SO ⁴ ...	0,130	0,1677
CO ³ ...	0,1901	0,163
	0,5063	0,5542

puis l'Eau de Marlioz qui, d'après BERTIER et BONJEAN, contient :

H ² S	6,70
CO ²	4,64
Iode	0,0001944
Brome	0,0000515
Na ² S	0,067
SO ⁴ Na ²	0,025
SO ⁴ Ca	0,002
SO ⁴ Mg	0,018
NaCl	0,018
MgCl ²	0,014
(CO ³) ² CaH ²	0,186
(CO ³) ² MgH ²	0,012
CO ³ NaH	0,040
Acide silicique..	0,006
Carbonate de Fe	0,013
Carbonate de Mn	0 001
Sulfate de Fe...	0,007
Glairine indéter.	
Perte	0,017
	0,4262459

et enfin l'Eau de Challes, dont la composition, d'après DURAND-FARDEL, est la suivante :

MgCl ²	0,01
NaCl	0,0814
NaBr	0,01
Kl	0,0099
Na ² S	0,295
Sulfure de Fe et de Mn....	0,0015
CO ³ Na ²	0,1377
SO ⁴ Na ²	0,0730
SO ⁴ Ca	0,0730
Silicate de Na.....	0,0410
Bicarbonate de Ca.....	0,0430
Bicarbonate de Mg.....	0,0300
Bicarbonate de Sr.....	0,001
Phosphate d'Al et de Ca....	} 0,058
Silicate d'Al ou de Ca.....	
Glairine rudimentaire.....	0,0221
Perte	0,0325
	0,8461

Les résultats de cette expérimentation nous ont permis, au point de vue des effets provoqués par les injections sur la réserve alcaline, de diviser les eaux étudiées en deux groupes :

PREMIER GROUPE. — Eaux tendant à diminuer la réserve alcaline. Nos premières conclusions ont été confir-

mées pour les eaux de La Bourboule et de Saint-Aré, à savoir que, sur le lapin normal et non soumis au jeûne, les injections intra-tissulaires de ces eaux ont tendance à abaisser la réserve alcaline ou du moins n'ont pas de tendance à l'augmenter.

Les chiffres suivants ont été obtenus dans nos expériences :

Eau de La Bourboule. — Vingt-quatre heures après une injection de 100 centimètres cubes, la réserve alcaline passe de 23,9 à 23,7.

Eau de Saint-Aré. — Vingt-quatre heures après une injection de 100 centimètres cubes d'eau, la réserve alcaline passe de 53,4 à 44,1.

Résultats analogues à la contre-expérience : chute de 41 à 40,4 d'une part (La Bourboule), de 29,4 à 27,1 d'autre part (Saint-Aré).

Enfin les *eaux de Marlioz* se sont montrées particulièrement actives dans leur tendance vers la diminution de la réserve alcaline sous l'influence des injections intra-tissulaires.

Nous devons préciser que l'eau de Marlioz n'étant pas isotonique comme l'est l'eau d'Uriage, nous avons dû préalablement aux injections l'isotoniser par adjonction de NaCl à raison de 7 grammes ‰. Etant donné que les résultats obtenus ont été le contrepied de ceux acquis avec l'eau naturellement chlorosulfurée et isotonique d'Uriage, nous ne pensons pas que l'adjonction de NaCl ait pu modifier l'action propre des eaux de Marlioz.

Les chiffres obtenus au cours de nos expériences ont été groupés dans le tableau suivant :

Réserve alcaline mesurée :

	Avant l'injection 100 cc.	1 heure après	24 heures après
Première expérience..	38,4	24	20,1
Deuxième expérience..	49,2	33	30,3
Troisième expérience..	36	34,2	31,7
Quatrième expérience.	34	24,5	24,5
Cinquième expérience.	53	37,8	28,2
Sixième expérience...	42,5	30,1	37,7

DEUXIÈME GROUPE. — Eaux tendant à augmenter la réserve alcaline. Dans ce groupe viennent se classer : les d'Uriage, les eaux de Challes, les eaux d'Aix-les-Bains.

A. — *Eaux d'Uriage*. — Ces eaux sont isotoniques et se prêtent très naturellement aux injections dont il est fait du reste un large emploi en thérapeutique.

Le résultat de nos expériences a été groupé dans le tableau ci-dessous :

Réserve alcaline mesurée :

	Avant l'injection 100 cc.	1 heure après	24 heures après
Première expérience..	41,3	45,2	44,1
Deuxième expérience..	40	43,1	42,3
Troisième expérience..	38,8	47,2	39,7
Quatrième expérience.	28,5	35,3	32,7
Cinquième expérience.	37,3	41,2	39,4
Sixième expérience...	30,2	36,3	34,5

L'augmentation de la réserve alcaline, sous l'influence des injections intra-tissulaires d'eaux d'Uriage est trop nette pour que tout commentaire soit nécessaire. Ces résultats, comme les précédents, confirment que les eaux d'Uriage tendent à élever la réserve alcaline.

B. — *Eaux de Challes*. — Pour simplifier l'exposé des résultats obtenus, nous les avons groupés dans le tableau ci-dessous :

Réserve alcaline mesurée :

	Avant l'injection 100 cc.	1 heure après	24 heures après
Première expérience..	38,1	Impossibilité de faire un prélèvement d. la veine marg.	49,4
Deuxième expérience..	25,5	28,5	33
Troisième expérience..	34	37,7	39,6
Quatrième expérience.	37,7	39,8	40,2
Cinquième expérience.	35,2	37,9	39,6
Sixième expérience...	33,4	37,1	38,4

L'augmentation régulière de la réserve alcaline se passe ici encore de commentaire.

C. — *Eaux d'Aix-les-Bains*. — Sous l'influence d'une injection de 100 centimètres cubes d'eau d'Aix-les-Bains, la réserve alcaline est passée en vingt-quatre heures dans une première expérience de 45,7 à 48,5 et dans une seconde expérience de 40,6 à 44,5.

Il y a donc élévation de la réserve alcaline sous l'influence des injections d'eaux d'Aix-les-Bains. Mais, étant donnée la faible teneur de ces eaux en éléments minéraux, nous n'avons pas insisté sur l'expérimentation de

ces injections qui présentent dans la pratique quelques difficultés.

Pour terminer, il nous semble désirable au point de vue thérapeutique de retenir deux ordres de faits différents en eux-mêmes et qui cependant nous paraissent liés dans une certaine mesure : d'une part les résultats obtenus dans nos expériences montrent que les injections intra-tissulaires d'eau d'Uriage coïncident avec un relèvement de la réserve alcaline. D'autre part de nombreuses observations cliniques faites dans cette station témoignent que les injections intra-tissulaires de la même eau entraînent les plus heureux résultats dans le traitement de certains syndromes de rhumatisme chronique.

Si d'autre part on rapproche de ces deux ordres de faits la très intéressante communication faite à l'Académie de Médecine le 27 octobre 1931, par MM. PIÉRY, MILHAUD et GRANDPIERRE, il semble que le relèvement de la réserve alcaline soit un des résultats obtenus par la cure de Bourbonne-les-Bains sur des rhumatisants chroniques dont la réserve alcaline était en général abaissée (travail portant sur 30 malades).

Le relèvement de la réserve alcaline apparaîtrait ainsi comme un des facteurs d'amélioration dans le traitement du rhumatisme chronique, du moins dans les formes qui comportent un abaissement de la réserve alcaline.

Enfin, si les eaux d'Uriage tendent à augmenter la réserve alcaline, leur emploi sous forme d'injections intra-tissulaires qui donne parfois les brillants résultats

indiqués ci-dessus, demande à faire l'objet d'une prudente réserve dans les états pathologiques avec alcalose. Et nous pensons ici plus particulièrement au psoriasis dont les séquelles arthropatiques présentent un intérêt considérable. Il semble à priori que les états alcalosiques psoriasiques trouveraient dans les injections d'eau de Marlioz isotonisée une thérapeutique qui mériterait d'être plus largement expérimentée.

CONCLUSIONS

I. — Une première série d'expériences nous a amené à conclure que :

- 1° Le jeûne chez le lapin provoque un abaissement de la réserve alcaline ;
- 2° Cet abaissement est souvent minime ;
- 3° Aucune apparition d'acétone n'a pu être notée ;
- 4° La réserve alcaline tend à baisser pendant les premiers jours de jeûne, puis au bout de quatre à cinq jours tend à remonter d'elle-même et à se reconstituer.

II. — Une seconde série d'expériences réalisées au moyen d'injections intra-tissulaires d'eaux minérales sur des lapins préalablement mis au jeûne nous a montré que :

- 1° L'injection des eaux minérales de La Bourboule et de Saint-Aré tend à s'opposer à la reconstitution naturelle de la réserve alcaline chez l'animal mis au jeûne ;
- 2° L'injection d'eau d'Uriagè ne tend pas à s'opposer à cette reconstitution.

III. — Une troisième série de vingt-quatre expériences constituées d'injections intra-tissulaires d'eaux minérales sur le lapin normal non soumis au jeûne, nous a conduit

à diviser les eaux minérales, étudiées expérimentalement en deux groupes :

Premier groupe. — Eaux tendant à diminuer la réserve alcaline :

Eaux de La Bourboule ;

Eaux de Saint-Aré ;

Eaux de Marlioz.

Deuxième groupe. — Eaux tendant à augmenter la réserve alcaline :

Eaux d'Uriage ;

Eaux de Challes ;

Eaux d'Aix-les-Bains.

IV. — Des eaux classées comme sulfureuses, telles que Uriage et Marlioz (après isotonisation) ont sur la réserve alcaline des effets tout différents et opposés. Il semble que la différence de teneur en H^2S puisse justifier dans une certaine mesure la différence d'action sur la réserve alcaline.

Le Président de la Thèse,
D^r PIÉRY.

VU :

Le Doyen,

JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Président du Conseil de l'Université,

Lyon, le 19 novembre 1931.

Le Recteur,

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Sur les variations de la réserve alcaline.

- AMBARD et SCHMIDT. — Polypnée thermique et réserve alcaline. (*Compte Rendu Soc. de Biol.*, Paris, 22 juin 1928, t. IC, p. 1220.)
- AMBARD et SCHMIDT. — La réserve alcaline. (*Arch. des Mal. des Reins*. Paris, mai 1928, t. III, p. 297.)
- AZERAD. — pH et réserve alcaline. (*Monde Médical*, 15 mai 1929, t. XXXIX, n° 748, p. 536.)
- VINCENZO BONOMO. — La réserve alcaline dans les opérations chirurgicales. (*Arc. Ital. di Chir.* Bologne, octobre 1928, t. XXII, n° 11.)
- CORCHI (B.). — Ricerche sulla riserva alcalina nei conigli trattate con iniezioni di quantità massima di glucosio. (*Bioch. e Terap. Spër.* Milano, 31 mars 1928, t. XV, p. 99.)
- BROCO, ROUSSEL et GALLOT. — La réserve alcaline du cheval. (*Compte rendu Soc. de Biol.* Paris, 13 août 1929, t. CI, p. 1020.)
- BUGNARD (L.). — Variations de la cholestérine, de la viscosité et du pH du sang après la splénectomie. (*Compte rendu Soc. Biol.* Paris, 21 juin 1929, t. CI, p. 546.)
- GOLL DE CARRERA, JAMBON et HENRIET. — La valeur de la réserve alcaline du plasma sanguin dans le pronostic des vomissements incoercibles de la grossesse. (*Archives Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier*. Juin 1928, t. IX, p. 298.)
- CULLEN et EARLE. — Studies of acid-base condition of blood physiological changes in acid-base condition throughout the day. (*J. Biol. Chem.* Baltimore, septembre 1929, t. LXXXIII, p. 545.)
- FRANK (M.). — La réserve alcaline du sang veineux dans la **stase veineuse locale expérimentale** et son rapport avec l'apparition de l'œdème chez les animaux. (*Compte Rendu Soc. de Biol.* Paris, 18 septembre 1928, t. IC, p. 925.)

- GRIFFON (R.). — Alcalose et diathèse alcaline. (*Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1928, t. XXXVI, n° 96, p. 1529.)
- LABBÉ (M.), HEITZ (J.) et VIOLE. — Etude de certaines propriétés du sérum sanguin dans les cas d'artérite sténosante et oblitérante. (*Compte rendu Soc. de Biol. Paris*, 17 avril 1928, t. XCVIII, p. 907.)
- LABBÉ (M.) et NEVEUX (P.). — Acidose et alcalose. (Paris, Masson, 1928, un volume.)
- LETULLE (R.) et DELAVILLE (M.). — Equilibre acido-basique du sang ; pH et réserve alcaline. (*Presse Médicale*, 1^{er} février 1930, t. XXXVIII, n° 10, p. 150.)
- LIPETZ (I.-U.). — La réserve alcaline du sang étudiée en clinique, communication préliminaire. (*Arch. des Mal. de l'App. digestif*, Paris, avril 1929, t. XIX, p. 470.)
- LOPO DE CARVALHO et FERREIRA DE MINA. — Sur la réserve alcaline du sang chez le cobaye tuberculeux. (*Compte Rendu Soc. de Biol. Paris*, 1^{er} juin 1928, t. XCVIII, p. 1596.)
- MOORE, MC QUEEN et WEBSTER. — Régulation of acid-alkaline balance in blood and tissues ; carriage of carbon-dioxide and causation of acapnia and shock. (*Proc. Physiol. Soc. London*, 1919-1920, p. 27.)
- STERN, ROMEL et GUESTCHIKWA. — L'influence des changements du pH du sang sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. (*Compte Rendu Soc. de Biol. Paris*, 6 juillet 1928, t. IC, p. 363.)
- SHÖHL (A.). — Leçons de physico-chimie à l'usage des médecins et biologistes. (Paris, Masson, 1930, un volume.)
- VERAIN (M.) et CHAUMETTE (J.). — Le pH en biologie. Paris, Masson, 1928, un volume.)
- ZAIN (H.). — Die Wasserstoffionen konzentration im blute tuberkuloser kaninchen. (*Ztschr. f. tuberk. Leipzig*, 1929, t. LIII, p. 215.)
- ZAIN (H.). — Der Einfluss einer reinen Hafer kost auf die aktuelle kaninchen blutes. (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Berlin*, 1929, t. LXV, p. 441.)

II. — Sur l'acidose.

- ENGELFELDT (N.-O.). — Fortesetzle Untersuchungen über die Methodik der Acetonkörperbestimmung. (*Acta Medica Scandinavica*, 25 décembre 1919, t. LII.)

- EMBDEN (G.) et SCHMITZ. — *Abderhalden's Handbuch*, 1910, t. II.
- KULZ (E.). — *Zeitschr. f. Biologie*, 1884, t. XX.
- MINKOWSKI (O.). — *Archiv. f. exp. Path. n. Pharmak*, 1884, t. XVIII.
- LABBÉ (Marcel) et VIOLLE. — *La Presse Médicale*, 8 avril 1911.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (P.). — Proportions respectives des corps acétoniques éliminés par les urines au cours des états d'acidose. (*Soc. de Biol.*, 1921, t. LXXXIV.
- DESGREZ et SAGGIO. — *Soc. de Biol.*, 1907.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — Influence du jeûne sur l'élimination des corps acétoniques chez les sujets sains et dans les états pathologiques. (*Soc. de Biol.*, 1921, t. LXXXIV.)
- LABBÉ (M.), BITH (H.) et NEPVEUX (F.). — Élimination des acides organiques dans l'urine des diabétiques acidotiques. (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 juillet 1922.)
- LABBÉ (M.), STEVENIN (H.) et NEPVEUX (F.). — Un cas de jeûne volontaire. (*Soc. Médic. des Hôp.*, 1922.)
- LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — Étude sur l'acidose dans le jeûne prolongé. (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 juillet 1922.)
- LABBÉ (M.). — L'acidose du jeûne. (*Journal de Médecine de Paris*, 1922.)
- LABBÉ (M.). — Acidose du jeûne et acidose diabétique. Action du lévulose et des autres hydrates de carbone chez les diabétiques. (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 20 février 1923.)
- LINOSSIER (M.-G.). — Acidose diabétique et acidose du jeûne. (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 6 mars 1923.)
- DESGREZ (A.), BIERRY (H.) et BATHERY (F.). — L'acidose du jeûne hydrocarboné et l'acidose diabétique. Rôle du lévulose. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 2 janvier 1923.)
- LINOSSIER (G.) et MONOD (G.). — Les maladies de la nutrition en 1923. (*Paris Médical*, 5 mai 1923.)
- LABBÉ (M.). — Les cures de jeûne. (*Bruxelles Médical*, 1^{er} février 1923.)
- VAN SLYKE et PALMER (W.-W.). — *The Journal of Biol. Chemistry*, avril 1920, t. XLI.)

- GOIFFON (R.) et NEPVEUX (P.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 27 mai 1922.
- DONNARD et VAN SLYKE. — Studies of acidosis. The determination of. B. Hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, and acetone in urine. (*Journal of Biol. Chem.*, t. XXXII.)
- PERSONNE (M.-J.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1903.
- OHLSSON (E.). — *Bioch. Zeitschr.*, 1916, t. LXXVII.
- LAMBLING. — *Précis de Biochimie*, 2^{me} édition, p. 438.
- CLARKE et LUBS. — Détermination of hydrogen ions.
- FORSSNER (G.). — Über die Einwirkung des Muskelarbeit auf die Acetonkörperanscheidung bei Kohlenhydratarmer Kost. (*Scandinavisches Archiv. für Physiologie*, 1909.)
- FORSSNER (G.). — Über die Einwirkung des Nahrungsfettes auf die Acetonkörperanscheidung. (*Scandinavisches Archiv. für Physiologie*, 1909.)
- LÉVY (Magnus). — Die Acetonkörper. (*Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 1908.)
- HIRSCHFELD (Von). — Beobachtungen über die Acetonurie und das coma diabeticum. (*Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1895.)
- LABBÉ (Marcel), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — Dosages de l'acétone totale et de l'acide β -oxybutyrique dans l'urine au cours des états d'acidose. (*Presse Médicale*, 1923.)

III. — Sur l'alcalose.

- ABEL et FURTH. — Alcalinité du sang. (*Zeits. F. Ebekochen*, 1906, p. 349.)
- ADOLPH. — Alkalinité. (*J. of Phys.*, 1920.)
- AMBARD (L.), SCHMIDT (F.) et ARNOVLJEVITCH (M.). — Du mécanisme régulateur de la réserve alcaline. (*Soc. Médic. des Hôpit.*, 3 février 1927.)
- ARLOING, CLUZET et KAUFFMANN. — Les variations de l'alcalinité du sang chez les cobayes tuberculeux. (*Soc. de Biol.*, 15 décembre 1924.)
- BALLIEF. — La réserve alcaline chez les épileptiques. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, t. I, p. 1179.)
- BARKMAN (H.-C.). — Alkalosis dans its treatment by sulphuric acid. (*Med. Critic. Guide*, 1925, t. XXV, p. 486.)

- BISBINI. — Sur la valeur pratique de la réserve alcaline. (*Pensiero Mod.*, 10 décembre 1926.)
- BOIVIN. — La réserve alcaline chez les rénaux. (*Marseille Médical*, 15 septembre 1926.)
- BONOMO (V.). — Recherches expérimentales concernant les effets de la narcose sur la réserve alcaline et sur le pH du sang. (*Annali Ital. di Chirurg.*, 30 octobre 1928, an VII, fasc. 10, p. 1076, 1101.)
- CAMMIDGE (P.-J.). — Discussion on acidosis and alkalosis in children.
- CARNOT (P.) et GRUEWSKA. — L'excès de la réserve alcaline du sang produit par l'injection de bicarbonate de soude augmente l'alcalinité de la bile et sa teneur en CO_2 . (*Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, 20 mars 1926, t. XI, p. 756.)
- CARVALHO et FERREIRA DE MIRA. — A reserva alcalina na tuberculose pulmonar. (*Lisboa Medica*, maio de 1928, p. 283.)
- CHABANISS et LEBERT. — De la réserve alcaline chez les néphrétiques. (*Soc. Franç. d'Urol.*, 15 juin 1925.)
- CHALIER et THIERS. — Modification de la réserve alcaline aux cours des accidents sérique. (*Réun. Biol. de Lyon*, 17 janvier 1927.)
- CHOLNOKY (T. DE). — Contribution à l'étude de la réserve alcaline à l'état normal et dans quelques états pathologiques. (*Thèse de Paris*, 1926, in-8, n° 654.)
- CHERVEL. — La réserve alcaline et son intérêt clinique. (*Gaz. Médic. de France*, 15 décembre 1927, p. 751.)
- CLARK. — Réaction alcaline. (*J. Méd.*, 1915, p. 431.)
- CLAGNE. — Sur le dosage titrimétrique de l'alcalinité sanguine. (*Thèse pharmacie*, Paris, 1920.)
- CRISTOL. — Dosage de la réserve alcaline du plasma par la méthode gazométrique de D. D. Van Slyke. (*Pratique Médicale Française*, juillet 1928, p. 299.)
- CULLIN. — La réserve alcaline du sang. (*J. Biol. Chem.*, 1917, p. 369.)
- DELON. — La réserve alcaline. (*Presse Médicale*, 1^{er} janvier 1925 et 14 janvier 1925.)
- DUZAR (J.) et FRITZ (G.). — Hyperventilation. Alkalose und Adrenalin. Wirkung. (*Klin. Woch.*, 1924, t. III, p. 23, 338.)

- ELLIS (A.-W.-M.). — Disturbance of the aindbos equilibrium of the blood to the alkaline side alkaloemia quaterly. (*J. Med.*, 1924, t. XVII, p. 405.)
- EVANS. — Augmentation de la réserve alcaline dans les anémies. (*J. Exp. Path.*, 1921, p. 105.)
- FITZ GERALD. — Blood alkalinity in anëmia. (*J. Path. a Bact.*, 1910, f. 328.)
- GESSLER et LORDEMAN. — Diminution de la réserve alcaline dans l'anémie perniciëuse. (*Arch. Int. Méd.*, 1920, p. 453.)
- GOIFFON. — L'augmentation de l'élimination des acides urinaires dans l'alcalose. (*Presse Médicale*, 3 octobre 1925, n° 79, p. 1316.)
- GOIFFON. — Diathèse oxalique. Syndrome entéro-rénal. (*Société Hyd. de Paris*, 1926-1927, n° 8.)
- GOIFFON. — Alcalose et diathèse alcaline. (*Presse Médicale*, septembre 1928, p. 1109.)
- GOIFFON (R.). — Alcalose et diathèse alcaline. (*Presse médicale*, 1^{er} décembre 1928, n° 96, p. 1530.)
- GUIDDO DE SIMONE. — La riserva alcalina nelle gastro enteriti dei lattenti. (*La Médecina Italiana*, novembre 1928, n° 11, p. 682.)
- GUILLAUME. — Sur la mesure de l'alcalinité sanguine. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} janvier 1923.)
- GUILLAUMIN. — Détermination de l'alcalinité. (*Jour. de Phar. et Chim.*, 1922, n° 5, p. 7.)
- JAKSEH. — Blood alkalinity in anoemia. (*Zul. f. Klin. Med.*, 1888, p. 350.)
- KAHN et BARSKY. — Diminution de la réserve alcaline du sang dans l'anémie perniciëuse. (*Arch. Int. Méd.*, 1919, p. 337.)
- KAST, MYERS et SCHMITZ. — Clinical conditions of alkalosis. (*Jour. of the Amer. Med. Assoc.*, 7 juin 1924, p. 1858.)
- KULMANN. — La réserve alcaline est diminuée dans l'anémie perniciëuse et dans les anémies symptomatiques. (*Dent. Arch. J. Klin. Med.*, 1920, p. 346.)
- LABBÉ. — La réserve alcaline au cours de la grossesse. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, t. CVII, p. 24.)
- LABBÉ, HOZAFFER, CHEVKI. — La réserve alcaline au cours de la grossesse. (*C. R. Soc. de Biol.*, 5 juin 1926, t. XCV, n° 206, p. 24.)

- LAIGNEL-LAVASTINE et CORNELIUS. — Alcalose et alcalins. (*Presse Médicale*, novembre 1925, p. 1525.)
- LONDSBERGER (M.). — Zur frage ver ammoniak bildung beim Saugling. (*Motvssrlr. f. Kinderbeilk*, 1925, t. XXIX, p. 559.)
- LEENHARD et CHAPTAL. — La réserve alcaline du sang du nourrisson et de l'enfant. Sa valeur et ses variations physiologiques. (*Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale*, 5-20 août 1929, p. 762.)
- LEENHARD. — La réserve alcaline du sang du nourrisson et de l'enfant, sa valeur et ses variations physiologiques. (*Revue Franç. de Pédiatrie*, 1927, n° 3, p. 641.)
- LESHE, TURPIN et GUILLAUMIN. — Alcalose et hypocalmie dans les états spasmophiles. (*Soc. de Pédiatrie*, 17 juin 1924.)
- LYONNET (B.). — Ce que le praticien doit savoir de la réserve alcaline du sang, de son importance dans le diabète. (*L'Avenir Médical*, mars 1929, n° 3, p. 85.)
- MACLEAN (Hugh). — Behand des Lagen diodenalgeschwurs mit groben alkalidosen. (*Wiener Medisinische Woch.*, 2 märz 1928, n° 10, p. 304.)
- MC CLENDON. — Effect of diet on the alkaline reserve of the blood. (*J. of Biol. Chem.*, 1919, t. XXXVIII, p. 539.)
- MC CLENDON. — Réserve alcaline du sérum sanguin. (*J. Biol. Chem.*, 1917, p. 319.)
- MUCHACLIF et RONA. — Méthode électrométrique de dosage d'alcalinité. (*Bioch. Zeil.*, 1909, p. 317.)
- MORHARD (P.-E.). — La physiologie pathologique et la thérapeutique des alcaloses. (*L'Art Médical*, 15 février 1929, n° 71, p. 24 ; 31 mars 1929, n° 74, p. 26.)
- PUECH et CRISTOL. — Valeur comparée de la réserve alcaline et de la polypeptidémie dans le pronostic des néphrites urémigènes. (*Presse Médicale*, 26 juin 1929, n° 51, p. 836.)
- RADZI MOWKA et IWANOW. — Effect of periodical activity of digestive organe on alkali reserve of blood. (*Zul. F. D. Jes. Exp. Med.*, 1927, p. 103.)
- RONZONI (E.). — The effect of exercice on breathing in experimental alkalosis provened by ingested sodium carbonate. (*J. Biol. Chem.*, 1926, t. NXVII, p. 25.)
- SAITO. — La réserve alcaline dans les anémies. (*Fukuada ikad Josshis*, 1920, p. 308.)

- SANO. — Modification de la réserve alcaline dans l'anémie aiguë hémorragique. (*Jeka Zoschi*, 1920, p. 817.)
- SIDZUKA. — Diminution de la réserve alcaline chez les anémiques. (*Igaku Chus. Zosshi*, 1921, p. 805.)
- STIEGLITZ. — Alcalis et lésions du rein. (*Arch. Inter. Med.*, janvier 1928.)
- TEZNER (O.). — Tet. und. Alkalose. (*Monatschr. f. Kinderbeilk*, 1924, t. XXVIII, p. 9, 97.)
- VIANA. — Alcalimetria del sangue in gravidanza secondo il metodo di Engel. (*La Rassegna d'Ostetricia en Gynecologia*, aprile 1928, p. 213.)
- WEISMANN NETTER. — Recherches sur la réserve alcaline du sang dans l'état de grossesse, le travail, le postpartum et la lactation. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, t. XVII.)
- WELKER. — Réserve alcaline et pH sanguin dans l'acidose diabétique. (*Thèse de Paris*, 1926.)
- YOUNG (J.-B.) et GREEPE (T.-W.). — Clinical alkalosis in gastric viscose. (*J. Michigan Med. Soc.*, 1924, t. XXII, p. 160.)
-

TABLE DES MATIÈRES

PROLÉGOMÈNES	5
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Des hypothèses émises au sujet de l'origine et de la constitution de la réserve alcaline.

CHAPITRE PREMIER. — Remarques générales.....	9
CHAPITRE II. — Le sang milieu intermédiaire entre le milieu interne et le milieu extérieur.....	11
CHAPITRE III. — Des protéines du sang : leur rôle dans la formation de la réserve alcaline. Hypothèse d'Am-bard	14
CHAPITRE IV. — Hypothèse de Zunst (1868).....	18
CHAPITRE V. — Hypothèse sur la formation de la réserve alcaline en dehors du sang dans le milieu interne lui-même	18
CHAPITRE VI. — Conclusions.....	21

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Des variations naturelles et normales de la réserve alcaline.....	23
CHAPITRE II. — Des variations pathologiques de la réserve alcaline : les états acidosiques, le diabète.....	26
CHAPITRE III. — Des variations expérimentales de la réserve alcaline.....	30
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55

